

Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2004 0210613 +

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 28.08.03

10/517723
EP03/06157

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 15 SEP 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

EPO - DG 1

28. 08. 2003

(106)

Aktenzeichen:

102 26 191.1

Anmeldetag:

12. Juni 2002

Anmelder/Inhaber:

MESSER GRIESHEIM GMBH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Cerebrale Protektion mit einem
xenonhaltigen Gas

IPC:

A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Klostermeyer

Cerebrale Protektion mit einem xenonhaltigen Gas

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das Xenon enthält.

- 5 In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

- In der DE 19933704 wird die Verwendung einer flüssigen Präparation, die ein lipophiles Gas wie Xenon enthält, zur Neuroprotektion und Neuroregeneration
10 beschrieben.

- Bei der Neuroprotektion und Neuroregeneration geht es um den Schutz und Regeneration einzelner Nervenzellen durch die Einwirkung auf NMDA-Rezeptoren in der Nervenzelle. Die Neuroprotektion durch Modulation der
15 Aktivität von NMDA-Rezeptoren ist auch aus der US 6 274 633 bekannt.

Die Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff führt zur Schädigung des Gehirns.

- 20 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel zur Behandlung von Sauerstoffmangel im Gehirn und der Folgezustände bereitzustellen.

- Es wurde gefunden, daß bei Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen, insbesondere durch Inhalation, die Sauerstoffversorgung im Gehirn
25 verbessert wird. Außerdem werden Folgezustände und Folgeerscheinungen von Sauerstoffmangel im Gehirn gelindert oder sogar geheilt.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Medikament zur cerebralen Protektion mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

30

Das Medikament zur cerebralen Protektion schützt das Gehirn von Mensch oder Säugetier vor Schädigungen, insbesondere vor Schädigungen bei Sauerstoffmangel. Es wirkt nicht allein auf einzelne Nervenzellen sondern wirkt auf das Gehirn oder auf Teile des Gehirns. Das Medikament zur

cerebralen Protektion wirkt insbesondere auf die Blutgefäße im Gehirn. Nach derzeitigem Kenntnisstand spielt eine Temperaturänderung, insbesondere eine Temperatursenkung im Gehirn, eine besonders wichtige Rolle bei der Schutzwirkung des Medikamentes.

5

Das Medikament zur cerebralen Protektion enthält Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch. Das Medikament zur cerebralen Protektion besteht vorzugsweise aus gasförmigem Xenon oder einem Xenon-haltigen Gasgemisch. Das Medikament besteht beispielsweise aus Xenon-Gas, einem Gasgemisch aus Xenon und Sauerstoff oder einem Gasgemisch aus Xenon, Sauerstoff und einem Inertgas.

10

Das Medikament zur cerebralen Protektion ist vorzugsweise gasförmig, insbesondere enthält es keine festen oder flüssigen Bestandteile bei der Verabreichung, liegt also bei der Verabreichung bevorzugt als reine Gasphase vor. Das Medikament zur cerebralen Protektion wird vorzugsweise durch Inhalation über die Lunge verabreicht. Das Medikament zur cerebralen Protektion wird bei dem Menschen oder bei Säugetieren eingesetzt.

15

Das Medikament zur cerebralen Protektion wird in der Regel als reines gasförmiges Xenon bereitgestellt. Das Medikament zur cerebralen Protektion kann auch als Gasgemisch bereitgestellt werden. Zum Einsatz kommt das Das Medikament zur cerebralen Protektion in der Regel als ein die Atmung unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält. Solche Gasgemische werden beispielsweise in der Notfallmedizin eingesetzt, wo Gasmisch- oder Gasdosiergeräte für den mobilen Einsatz zu aufwendig sind.

20

25

Gasförmiges Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische werden besonders vorteilhaft zur Prophylaxe eingesetzt. Die prophylaktische Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasgemischen erfolgt beispielsweise präoperativ, intraoperativ oder postoperativ.

30

Das bereitgestellte Medikament zur cerebralen Protektion oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte

Medikament zur cerebralen Protektion ist beispielsweise ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Vorteilhaft enthält das Medikament zur cerebralen Protektion, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Anästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-% , bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

In Notfallsituationen kann es sinnvoll sein, Xenon in hoher Konzentration zu verabreichen.

Die Gasgemische enthalten vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe. Verwendbare Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehrerer Inertgasen wie Stickstoff oder einem Edelgas (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton) oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-Gasgemische. Die Beimischung eines Gases zum Xenon kann sehr vorteilhaft sein, wenn wenig Xenon in den Körper gebracht werden soll.

Beispiele von Gasen oder Gasgemischen, die als Medikament zur cerebralen Protektion eingesetzt werden, folgen: 1.) 100 Vol.-% Xenon; 2.) 70 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff; 3.) 65 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 4.) 65 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff; 5.) 60 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 6.) 60 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 7.) 60 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff; 8.) 55 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 9.) 55 Vol.-%

- Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 10.) 55 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 11.) 55 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 12.) 55 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff; 13.) 50 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff; 14.) 50 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 15.) 50 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 16.) 50 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 17.) 50 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 18.) 45 Vol.-% Xenon / 55 Vol.-% Sauerstoff; 19.) 45 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 20.) 45 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 21.) 45 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 22.) 45 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 23.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 24.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 25.) 40 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 30 Vol.-% Stickstoff; 26.) 40 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 27.) 35 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 28.) 35 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Sauerstoff; 29.) 30 Vol.-% Xenon / 70 Vol.-% Sauerstoff; 30.) 30 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 31.) 30 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 32.) 20 Vol.-% Xenon / 80 Vol.-% Sauerstoff; 33.) 20 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 50 Vol.-% Stickstoff; 34.) 15 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 55 Vol.-% Stickstoff; 35.) 15 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 35 Vol.-% Stickstoff; 36.) 10 Vol.-% Xenon / 90 Vol.-% Sauerstoff; 37.) 10 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 38.) 10 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 60 Vol.-% Stickstoff; 39.) 10 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 40.) 5 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 70 Vol.-% Stickstoff; 41.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 42.) 5 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 45 Vol.-% Stickstoff; 43.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 44.) 5 Vol.-% Xenon / 95 Vol.-% Sauerstoff; 45.) 1 Vol.-% Xenon / 99 Vol.-% Sauerstoff; 46.) 1 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 69 Vol.-% Stickstoff; 47.) 1 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 74 Vol.-% Stickstoff.

Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch dient vorzugsweise zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von
5 cognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines
10 Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

Weiter werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische vorteilhaft als
15 Arzneimittel zur Behandlung von Zuständen mit Sauerstoffmangel, insbesondere Sauerstoffmangel im Gehirn, eingesetzt. Beispielsweise werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische in Notsituationen eingesetzt wie der Behandlung von Lawinenopfern oder bei der Wiederbelebung bei Herzversagen. Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch wird auch zur Herstellung eines Medikamentes
20 zur Verbesserung der Oxygenierung des Gehirns verwendet.

Das Medikament zur cerebralen Protektion und die genannten Arzneimittel oder
Medikamente werden präoperativ, intraoperativ oder postoperativ eingesetzt.

25 Besonders vorteilhaft wird das Medikament zur cerebralen Protektion in der Intensivmedizin eingesetzt, insbesondere wenn das Arzneimittel über einen längeren Zeitraum verabreicht werden muß, beispielsweise bei der Langzeitbeatmung. Hier hat das Arzneimittel den besonderen Vorteil, nach
derzeitigem Kenntnisstand keine Nebenwirkungen zu haben. Es bilden sich im
30 Körper bei Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen als Arzneimittel keine Metabolite im Körper und es findet im Körper keine Anreicherung des Arzneimittels statt.

Xenon wird insbesondere bei der Langzeitbeatmung und bei der Prophylaxe in subanästhetischen Konzentrationen in einem atembaren Gas (Atemgas) verabreicht. Insbesondere bei der Langzeitbeatmung ist die Verabreichung von atembaren Gasen mit einem Gehalt von 5 bis 45 Vol.-% Xenon, vorzugsweise 5 bis 40 Vol.-% Xenon, vorteilhaft. Bei der Langzeitbeatmung hat das atembare Gas beispielsweise einen Gehalt von 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff, wobei Sauerstoffgehalt bei Bedarf zeitweise z. B. 30 bis 95 Vol.-% Sauerstoff erhöht werden kann. Das restliche Gas in dem atembaren Gas besteht in der Regel aus Stickstoff oder einem anderen Inertgas.

10

Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden.

Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient vorzugsweise als reines Gas oder im Gemisch mit anderen Gasen zur Herstellung eines gasförmigen Arzneimittels für die genannten Anwendungen.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt. Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

25

Das Medikament zur cerebralen Protektion wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Arzneimittel wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

30

Das Medikament zur cerebralen Protektion wird in der Regel als feuchtes Gas oder wasserdampfgesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Vorteilhaft ist die Kombination des Xenon-haltigen Medikaments zur cerebralen Protektion mit einem Vasodilatator wie NO oder einer NO-abgebenden Substanz.

- 5 Nach derzeitigem Kenntnisstand wirkt sich die Zumischung eines Anästhesiegases wie Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran oder Halothan zu dem Xenonhaltigen Gas günstig auf die cerebrally protektive Wirkung des Medikamentes aus. Das Medikament zur cerebralen Protektion gemäß der Erfindung, insbesondere das gasförmige und inhalativ verabreichte Medikament zur cerebralen Protektion, wird vorteilhaft auch in
- 10 Kombination mit einem oder mehreren der Anästhesiegase Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran oder Halothan verwendet. Die Anästhesiegase Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran und Halothan werden in anästhetisch und subanästhetisch wirksamen Mengen, vorzugsweise in subanästhetischen Mengen, eingesetzt. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit ein Medikament zur
- 15 cerebralen Protektion, enthaltend Xenon und Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran oder Halothan als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung für die cerebrale Protektion. Das Kombinationspräparat wird vorzugsweise inhalativ (über die Lunge) verabreicht.

Patentansprüche

1. Medikament zur cerebralen Protektion, enthaltend Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch.

5

2. Medikament zur cerebralen Protektion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in anästhetisch wirksamen oder in subanästhetischen Mengen enthalten ist.

10

3. Medikament zur cerebralen Protektion nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament zur cerebralen Protektion als Rest Sauerstoff oder Sauerstoff und ein Inertgas enthält.

15

4. Medikament zur cerebralen Protektion, enthaltend Xenon und Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran oder Halothan als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung für die cerebrale Protektion.

20

5. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

25
30

6. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion.

7. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ.
- 5 8. Druckgasbehälter mit einem Medikament zur cerebralen Protektion nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
9. Verwendung eines Druckgasbehälters nach Anspruch 8 in der Notfallmedizin, für die Notversorgung von Patienten oder für die Versorgung von Unfallopfern oder Lawinenopfern.
- 10

Zusammenfassung

Cerebrale Protektion mit einem xenonhaltigen Gas

- 5 Xenon oder Xenon-haltige Gase werden als Medikament zur cerebralen Protektion eingesetzt.